



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2017

Remineralisation initialer Zahnhartsubstanzdefekte durch Fluoride und CPP-ACP?

Wegehaupt, Florian J

Other titles: Remineralisation of Initial dental hard tissue defects by fluoride and CPP-ACP?

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-141390>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Wegehaupt, Florian J (2017). Remineralisation initialer Zahnhartsubstanzdefekte durch Fluoride und CPP-ACP? Oralprophylaxe und Kinderzahnheilkunde, 39(1):38-44.

„Remineralisation initialer Zahnhartsubstanzdefekte durch Fluoride und CPP-ACP?“

“Remineralisation of initial dental hard tissue defects by fluoride and CPP-ACP?”

F.J. Wegehaupt

Klinik für Präventivzahnmedizin, Parodontologie und Kariologie, Zentrum für Zahnmedizin, Universität Zürich

Zusammenfassung

Ziel der modernen Zahnmedizin ist es, mögliche Erkrankungen frühzeitig zu erkennen, deren Ursachen zu bekämpfen und, wo immer möglich, non- bzw. minimal-invasive Therapiemaßnahmen zu ergreifen. Zu den non-invasiven Therapieoptionen gehört es, insbesondere die Remineralisation der initialen Defekte zu induzieren und ggf. durch die Anwendung entsprechender Produkte zu unterstützen. Inwiefern es im Rahmen einer Remineralisation zu einer wirklichen Neubildung bzw. Reparatur von geschädigten oder verloren gegangenen Schmelzkristallen kommt, ist noch nicht abschließend geklärt. Bekannt ist, dass eine Remineralisation initialer kariöser Läsionen nur durch die Mineralien des Speichels alleine unvollständig ist. Im Falle einer initialen erosiven Läsion findet die Remineralisation eher im Sinne einer Mineralauflagerung an der erweichten Schmelzoberfläche statt, wobei dieses zu einer eher geringgradigen Stabilisierung der erodierten Schmelzschicht führt. Um die Remineralisation der initialen Zahnhartsubstanzdefekte zu unterstützen, wird die Anwendung von Fluoriden und CPP-ACP-haltigen Produkten empfohlen. Ziel des vorliegenden Artikels soll es sein, einen Überblick über die Möglichkeiten und Limitationen der Remineralisation initialer kariöser und erosiver Zahnhartsubstanzdefekte mittels Fluoriden und CPP-ACP zu geben.

Schlüsselwörter: Karies, Erosionen, Remineralisation, Speichel, Fluoride, CPP-ACP

Summary

It should be the aim of modern dentistry to diagnose possible diseases as early as possible, to eliminate the causative factors and to initiate non- and/or minimal-invasive treatment options, where ever possible. Especially the induction of

remineralisation and where possible the support of remineralisation of initial defects by the application of respective products is part of this non-invasive treatment approach. There is still a debate whether in the course of remineralisation a real regeneration or repair of the damaged or lost enamel crystals occurs. It is known that the remineralisation of early carious lesion by the saliva minerals is only incomplete. In the case of initial erosive lesions remineralisation by saliva minerals leads to a mineral precipitation on the softened enamel surface resulting in a rather minimal reduction of the susceptibility of the erosive softened enamel. To enhance the remineralisation of initial dental hard tissue defects, the application of fluorides or CPP-ACP containing products is widely recommended. It was the aim of the present article to provide an overview of opportunities and limitations of fluorides and CPP-ACP regarding their ability to remineralise initial carious and erosive dental hard tissue defects.

Keywords: Caries, erosion, remineralisation, saliva, fluoride, CPP-ACP

Einleitung

Während sich der Fokus klinisch tätiger Zahnmediziner und auch die zahnmedizinische Ausbildung der Studierenden im vorigen Jahrhundert insbesondere auf die Detektion erkrankter Zahnhartgewebe sowie deren invasiven Versorgung fokussierten [52], richtet sich der Fokus der modernen Zahnmedizin und hierbei insbesondere der Präventivzahnmedizin und minimal-invasiven Zahnmedizin auf die Vermeidung neuer Läsionen und auf deren möglichen „Heilung“ [2]. Ziel sollte es hierbei sein, mögliche Zahnhartsubstanzdefekte frühzeitig zu erkennen, deren Ursachen zu bekämpfen und, wenn bzw. wo möglich, eine Heilung im Sinne einer Remineralisation zu induzieren [52].

Initiale Zahnhartsubstanzdefekte in Folge einer Demineralisation (Karies und Erosionen) müssen aufgrund ihrer unterschiedlichen Ätiologie von mechanischen Zahnhartsubstanzdefekten (Abrasionen, Attritionen und Frakturen) abgegrenzt werden [12]. Insbesondere im Fall der dentalen Erosionen ist dies nicht immer ganz einfach, da es häufig zu einer Überlagerung des „rein“ erosiven Schadens durch weitere mechanische Schädigungen kommt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die durch Erosionen betroffenen Schmelzschichten im Vergleich zu gesundem Schmelz

deutlich erweicht und somit anfällig für z.B. Zahnbürstabrasionen sind [9]. In diesem Fall spricht man von erosiven Zahnhartsubstanzdefekten [30].

Beiden Formen des durch Demineralisation verursachten Zahnhartsubstanzverlustes (Karies und Erosionen) liegt ursächlich ein Kontakt von Säuren mit den entsprechenden Zahnhartsubstanzen zugrunde, wobei sich die Säuren in ihrem Ursprung wesentlich unterscheiden.

Im Falle der Karies werden die Säuren durch azidogene und azidurische Keime bei der Verstoffwechselung niedermolekularer Kohlehydrate im Biofilm gebildet [21]. Hierbei ist anzumerken, dass nicht eine einzelne Zufuhr niedermolekularer Kohlenhydrate zur Entstehung einer Karies führt. Vielmehr ist die regelmäßige Zufuhr niedermolekularer Kohlenhydrate dafür verantwortlich, dass das physiologische Gleichgewicht im Biofilm gestört wird, azidogene und azidurische Keime die Oberhand gewinnen (ökologische Plaquehypothese) und es zu einer kontinuierlichen Säureproduktion und damit einhergehenden Demineralisation kommt [2].

Im Gegensatz hierzu werden die Erosionen verursachenden Säuren nicht durch Bakterien gebildet [59], sondern der Mundhöhle von außerhalb des Körpers (extrinsische Säuren) oder aus dem Magen (intrinsische Säure) zugeführt. Extrinsische Säuren gelangen während des Konsums saurer Lebensmittel [36] aber auch saurer Medikamente [29] oder beim Aufenthalt in Umgebungen mit sauren Dämpfen (Fabriken der Galvano- oder Batterieindustrie) [57] in die Mundhöhle. Intrinsische Säure (Magensäure) gelangt während des Erbrechens oder Reflux in die Mundhöhle [13].

Im Falle der Karies findet die Demineralisation ab bzw. unter einem relativ fixen pH-Wert an der Plaque-Schmelzgrenze von 5.5-5.7 statt [34], während für Erosionen kein solcher fester pH-Wert festzulegen ist. Vielmehr ist der pH-Wert ab dem eine Erosion stattfindet von verschiedenen Faktoren wie z.B. der Calcium- und Phosphationenkonzentration in der erosiven Lösung abhängig [34]. Aus diesem Grunde kann sogar eine Lösung mit neutralem pH-Wert zu einer dental Erosion führen, wenn diese an Calcium und Phosphat, im Vergleich zu Hydroxylapatit, ungesättigt ist.

Erosionen unterscheiden sich nicht nur in ihrer Ätiologie von einer Karies, sondern auch in ihrem histologischen und klinischen Erscheinungsbild. Während sich bei einer initialen Karies klinisch weisslich, opake, oftmals scharf abgegrenzte Areale finden, imponieren initiale erosive Defekte durch eine unscharfe Begrenzung,

Einebnung der Oberflächensmorphologie des Schmelzes und ihr mattes Aussehen. Bei kariösen Läsionen kommt es beim Fortschreiten der Demineralisation zu einer Permeabilitätssteigerung der Schmelzoberfläche [39], welche dazu führt, dass Mineralien auch aus tieferen Schichten des Schmelzes herausgelöst werden können und sich die Läsion im tiefer liegenden Schmelz ausbreiten kann [2]. Zwischen den Phasen der Demineralisation kommt es regelmäßig auch zu einem pH-Wert Anstieg an der Schmelzoberfläche. Hierdurch können Mineralien an der Schmelzoberfläche auskristallisieren, was zusammen mit der Hemmung der Demineralisation an der Schmelzoberfläche durch Fluoride, Proteine und Pyrophosphaten des Speichels zur Ausbildung einer „pseudointakten“ Oberflächenschicht führt [6, 43]. Diese „pseudointakte“ Oberflächenschicht weist einen deutlich höheren Mineralgehalt (geringeres Porenvolumen von unter 5%) als der darunterliegende Läsionskörper auf (Porenvolumen 5-25%) [42].

Im Gegensatz hierzu findet bei einer Erosion der pathologische Mineralverlust direkt an der Schmelzoberfläche statt. Initial weisen Erosionen aufgrund des Mineralverlustes eine Erweichung der Schmelzoberfläche auf [56]. Bei länger andauernder Säureeinwirkung kommt es zu einem vollständigen Verlust des Schmelzes. Wichtig ist anzumerken, dass auch in diesem Falle eine erweichte Oberflächenschicht verbleibt, welche weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen mechanischen Abtrag aufweist [7].

Remineralisation

Um die Frage zu beantworten, ob und wenn ja, in welchem Umfang es zu einer remineralisation von initialen kariösen oder erosiven Zahnhartsubstanzdefekten kommt, muss der Begriff „Remineralisation“ zunächst genauer betrachtet werden. Prinzipiell kann man von einer remineralisation (Wiederaufnahme verlorengegangener Mineralien) sprechen, wenn es zu einer Aufnahme von Mineralien des Hydroxylapatit in die entsprechend geschädigten Schmelzareale kommt. Inwiefern die hierbei entstehenden Verbindungen aus insbesondere Calcium und Phosphat dem ursprünglichen Hydroxylapatit des Schmelzes entsprechen, ist nicht abschließend geklärt.

Sollten noch Schmelzkristalle vorhanden sein, welche durch die vorangegangenen Säureangriffe nur „geschädigt“ (partieller Verlust einzelner Ionen) wurden, so können diese durch die remineralisation (Wiedereinlagerung der entsprechenden Ionen)

repariert werden [2]. Dieses führt zu einer Bildung von Kristallen mit einer kristallographischen Textur und Mineralmasse, die der von gesundem Zahnschmelz entspricht [47]. In diesem Falle fungieren die geschädigten ursprünglichen Schmelzkristalle als eine Art Kristallisationskeim, der dafür sorgt, dass die sich bildenden Kristalle in ihrer Geometrie und Größe „gesunden“ Schmelzkristallen entsprechen. Anders sieht die Situation bei einem vollständigen Verlust der Kristallstrukturen aus. Dies ist zum Beispiel bei langandauernden Erosionen mit vollständigem Verlust des Schmelzes, oder auch im Läsionskörper einer kariösen Läsion zu beobachten. Auch in diesem Falle kann es zu einer „Remineralisation“ kommen, allerdings entsprechen die resultierenden Kristalle weder in Größe noch Form und Anordnung physiologischen Schmelzkristallen [22]. Des Weiteren kann es zu einer Ausfällung anderer Calcium/Phosphatverbindungen (Brushite, Monetite und Whitlockite) [45] kommen, die bis auf ihre chemische Zusammensetzung aus Calcium und Phosphat kaum Ähnlichkeit, insbesondere im Bezug auf ihre Geometrie, mit Schmelzkristallen haben.

Im Idealfalle soll die Remineralisation zu einer Auffüllung der entstandenen Schmelzporositäten der kariösen Läsionen mit „neuen“ Schmelzkristallen führen. Bei einem erosiven Zahnhartsubstanzdefekt ist ein solches Auffüllen jedoch nicht zu erwarten, da im Gegensatz zur kariösen Läsion keine schützende Oberflächenschicht vorhanden ist. Im Falle einer Erosion beschränkt sich der zu erwartende Effekt der Remineralisation auf eine Mineralpräzipitation (partielle Mineralanlagerung) auf die erosiv erweichte Schmelzoberfläche [18]. In diesem Falle soll die „Remineralisation“ dafür sorgen, dass die verbleibende erosiv affektierte Schmelzschicht härter und somit weniger empfindlich gegenüber mechanischen Angriffen, also härter, wird.

Remineralisation durch Speichel

In der Mundhöhle sind -unter physiologischen Bedingungen- die Zahnoberflächen mehrheitlich von Speichel umspült. Speichel besteht zum überwiegenden Teil (ca. 99%) aus Wasser, welches als Lösungsmittel für Elektrolyte (Calcium-, Chlorid-, Kalium- und Phosphationen) und Proteine (unter anderem Enzyme, Glykoproteine, Statherine und Albumin) fungiert. Die vorhandenen Apatitminerale sind in einer solchen Menge vorhanden, dass der Speichel unter physiologischen Bedingungen an diesen übersättigt ist. Die im Speichel vorhandenen Proteine wie Albumin und

Statherine stabilisieren die Elektrolyte in der Lösung (Speichel) und verhindern somit das spontane Ausfällen der Apatitminerale im Speichel oder auf den Zahnoberflächen [28]. Wäre dies nicht der Fall, würde es zu einem vermehrten Auftreten von Speichelsteinen in den Ausführungsgängen der Speicheldrüsen oder Zahnstein an den Zahnoberflächen kommen. Dieser an und für sich positive Effekt wirkt sich im Bezug auf die Remineralisation sowohl kariöser als auch erosiver Läsionen allerdings (zum Teil) negativ aus: die entsprechenden mineralisations-inhibierenden Proteine können sich an den demineralisierten Oberflächen (Erosionen) niederschlagen [44] oder sogar in die Poren der kariösen Läsionen (Läsionskörper) eindringen [51]. Hier verhindern sie, wie auch im Speichel, ein mögliches Kristallwachstum im Sinne einer Remineralisation [26]. Im Falle von kariösen Läsionen führt dies dazu, dass zwar die „pseudointakte“ Oberflächenschicht stärker mineralisiert, gleichzeitig allerdings eine Remineralisation des tieferliegenden Läsionskörpers verhindert wird [33].

Dieser Umstand führt dazu, dass *in vivo* keine signifikante Remineralisation des Läsionskörpers stattfindet [25]. Auch für erosiv erweichten Schmelz konnten verschiedene *in-situ*-Studien zeigen, dass nur eine eingeschränkte Remineralisation, im Sinne einer Wiedererhärtung und somit Reduktion des resultierenden abrasiven Schmelzverlustes durch Lagerung in humanem Speichel, stattfindet [8, 27, 31]. Im Gegensatz hierzu konnte eine aktuelle epidemiologische Studie mit über 3000 untersuchten und befragten Probanden keinen solchen Schutz in Folge einer „Remineralisation“ nachweisen [14].

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass durch Speichel alleine nur eine eingeschränkte Remineralisation von initialen kariösen Läsionen und eine noch stärker eingeschränkte Remineralisation von erosiven Läsionen möglich ist.

Remineralisation durch Fluoride

Die regelmäßige Applikation von Fluoridverbindungen stellt einen der wichtigsten Bausteine in aktuellen präventiven Konzepten zur Vermeidung von Karies dar. Bei der Wirkweise der Fluoridverbindungen in der Prävention von kariösen Läsionen können theoretisch zwei unterschiedliche Ansätze unterschieden werden. Eine erhöhte Fluoridkonzentration an den Zahnoberflächen hemmt zum einen die Demineralisation des Schmelzes während eines späteren kariösen Angriffs. Diese erhöhte Fluoridkonzentration ist darauf zurückzuführen, dass es nach bzw. während

der Anwendung fluoridhaltiger Produkte im Biofilm oder Speichel [20] zu einer Anreicherung von Fluorid kommt. Des Weiteren kann Fluorid in Schmelz inkorporiert bzw. in der Flüssigkeit zwischen den Schmelzkristallen eingelagert werden. Weiterhin ist eine Anlagerung der Fluoride an der Schmelzoberfläche oder als „CaF₂“ [50] auf der Schmelzoberfläche möglich [23]. Kommt es nun, aufgrund einer metabolischen Aktivität von Plaquebakterien, zu einem Abfall des pH-Wertes an der Schmelzoberfläche, so ist die Lösung an fluoridiertem Hydroxylapatit noch übersättigt, wenn sie an nicht fluoridiertem Hydroxylapatit bereits untersättigt ist [24]. Dies bedeutet, dass bereits fluoridiertes Hydroxylapatit an der Zahnoberfläche ausfällt, während „reines“ Hydroxylapatit noch gelöst wird. Kommt es nun zu einem weiteren Anstieg des pH-Wertes, so fällt zuerst vermehrt fluoridiertes Hydroxylapatit aus, da die Plaqueauflösung schon bei niedrigeren pH-Werten an dieser Verbindung übersättigt ist. Da fluoridiertes Hydroxylapatit oder sogar Fluorapatit eine geringere Löslichkeit als „normales“ Hydroxylapatit aufweist [17], ist somit der Nettomineralverlust bei späteren kariösen Attacken geringer als bei Zähnen ohne „Fluoridmodifikation“ des Schmelzes.

Neben der beschriebenen „Hemmung der Demineralisation“ aufgrund der Bildung von fluoridiertem Hydroxylapatit haben Fluoride auch einen Einfluss auf die Remineralisation des Schmelzes. Ursache hierfür ist wiederum der Umstand, dass fluoridiertes Hydroxylapatit eine geringere Löslichkeit als Hydroxylapatit aufweist. Somit führt die Präsenz von Fluoriden, bei einem sauren pH-Wert, wie er während einer kariösen Attacke vorliegt, dazu, dass eher fluoridiertes Hydroxylapatit präzipitiert als „normales“ Hydroxylapatit. Bei einem gegebenen sauren pH-Wert wird also in der Gegenwart von Fluoriden eher remineralisiert als in Abwesenheit von Fluoriden. In einer Laborstudie konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Anwesenheit von Fluoriden auch einen Einfluss auf das Remineralisationsmuster von kariösen Läsionen hat [26]. Während „Gesamtspeichel“ mit den typischen Proteinen die Läsionsremineralisation durch eine Remineralisationslösung fundamental hemmte (keine oder nur eine sehr geringe Remineralisation im Läsionskörper), konnte in der Gegenwart von Fluoriden beobachtet werden, dass der „Gesamtspeichel“ die Remineralisation bis in tiefere Schichten der Läsion ermöglichte. Dies wird darauf zurückgeführt, dass Speichelproteine in Gegenwart von Fluoriden eine hemmende Wirkung auf die Mineralaufnahme in die „pseudointakte“ Oberflächenschicht haben. Eine weniger stark remineralisierte „pseudointakte“ Oberflächenschicht hat nun zur

Folge, dass Mineralien besser in den stärker demineralisierten Läsionskörper eindringen können [33].

Wie bereits im Absatz zur Remineralisation von Zahnschäden angeführt, ist eine „echte“ Remineralisation (Neuwachstum von Schmelzkristallen) des durch Erosionen verlustig gegangenen Schmelzes nicht möglich, da keine schützende Oberflächenschicht mehr vorhanden ist bzw. der Schmelz schon unwiederbringlich verloren gegangen ist. Der dominierende Effekt der Anwendung von Fluoriden soll daher der Schutz der Schmelzoberfläche und weniger die „echte“ Remineralisation sein [37]. Die verbleibende erweichte Schmelzschicht soll durch Fluoridanwendung weniger empfindlich gegenüber mechanischen Angriffen werden. Im Idealfall soll die erweichte Schmelzoberfläche also wieder härter werden.

Eine entsprechende *in-situ*-Studie [38] konnte zeigen, dass die kombinierte Anwendung einer fluoridierten Zahnpasta zusammen mit einer fluoridierten Mundspülung eine signifikant bessere Wiedererhärtung des erosiv erweichten Schmelzes bewirkt als die Anwendung einer Kombination aus fluoridierter Zahnpasta und fluoridfreier Mundspülung, bzw. fluoridfreier Zahnpasta und fluoridierter Mundspülung. In einer weiteren *in-situ*-Studie [56] konnte jedoch keine signifikant erhöhte Zunahme der Härte von erodiertem Schmelz durch eine intra- oder extraorale Anwendung einer fluoridhaltigen Mundspülung im Vergleich zur Kontrolle (intraorale Lagerung der erodierten Schmelzproben ohne Anwendung der Fluoridlösung) beobachtet werden. Weitere *in-vitro*- und *in-situ*-Studien [32, 35] konnten zeigen, dass die Anwendung fluoridhaltiger Mundspülungen vor dem Zähneputzen keinen positiven Einfluss auf die Abrasion von erosiv erweichtem Schmelz hat.

Für erodiertes Dentin konnte jedoch in einer weiteren *in-vitro*-Studie [10] gezeigt werden, dass die Anwendung einer 2000 ppm Fluoridlösung unmittelbar vor dem Zähneputzen den resultierenden abrasiven Verlust signifikant zu reduzieren vermag. Im Gegensatz zu diesen bisweilen ernüchternden Resultaten konnten andere Studien zeigen, dass die einmalige Anwendung verschiedener fluoridhaltiger Lösungen (TiF_4 , ZrF_4 , HfF_4 und AmF) [58] oder Lacke [53] in zyklischen Erosions-/Abrasionsmodellen den resultierenden Schmelz- und Dentinverlust signifikant reduzieren können. Da die Anwendung der entsprechenden Produkte jedoch nur einmalig zu Beginn des Versuches erfolgte, kann davon ausgegangen werden, dass die resultierenden Reduktionen des Schmelz- und Dentinverlustes auf die Reduktion

des erosiven Zahnhartsubstanzverlustes und/oder die Reduktion der erosiven Erweichung und weniger auf eine Remineralisation oder auch nur Wiedererhärtung der entsprechenden Zahnhartsubstanzen zurückzuführen ist. Auch in einer anderen *in-vitro*-Studie [55] konnte in einem zyklischen Erosions-/Abrasionsmodell gezeigt werden, dass die tägliche Anwendung von AmF- und NaF-Gels den resultierenden Schmelzverlust signifikant reduzieren kann. Da in dieser Studie die Applikation der Fluoridgels täglich erfolgte (somit vor wie auch nach den erosiven und abrasiven Attacken), kann nicht sicher gesagt werden, ob der beobachtete Effekt auf eine Remineralisation bzw. Wiedererhärtung oder einen Schutz vor den erosiven Attacken zurückzuführen ist.

Zusammengefasst kann davon ausgegangen werden, dass Fluoride in der Lage sind, die Remineralisation kariöser Läsionen durch Speichelmineralien positiv zu beeinflussen. Aufgrund der Datenlage scheint der Demineralisationsschutz durch die Anwendung der Fluoride einen größeren Einfluss auf deren Kariespräventionsvermögen zu haben als deren Remineralisationseffekt. Bezüglich der Remineralisation/Wiedererhärtung erodierten Schmelzes durch fluoridhaltige Produkte zeigt sich kein einheitliches Bild, wobei auch hier der mögliche Schutz eher auf eine Hemmung der Demineralisation als auf eine Wiedererhärtung des erweichten Schmelzes zurückzuführen ist. Festzuhalten ist in diesem Zusammenhang allerdings auch, dass Fluoride in einer Vielzahl von verschiedenen Darreichungsformen (Zahnpasten, Spüllösungen, Gele, Lacke usw.), Arten (Aminefluorid, Natriumfluorid, Zinnfluorid, Natriumfluorophosphat, usw.) und Konzentrationen angewendet werden, was eine Ursache für die bisweilen nicht ganz eindeutige Studienlage sein kann.

Remineralisation durch CPP-ACP

CPP-ACP (Casein-Phosphopeptid-amorphes Calciumphosphat) entsteht durch die Reaktion von Calcium, Phosphat und einem spezifischen Peptidfragment des Caseins (CPP). Dieses Caseinpeptidfragment (CPP) entsteht während der enzymatischen Spaltung von Casein mittels Trypsin. Vorteil des CPPs ist, dass es im Gegensatz zum „normalen“ Casein nicht unangenehm schmeckt und gleichzeitig weniger allergisierende Antigene präsentiert [4]. Im CPP-ACP ist das CPP in der Lage Calcium und Phosphationen zu stabilisieren, so dass eine höhere Konzentration in Lösung gehalten werden kann [19]. Kommt das CPP-ACP unter

neutralen oder auch sauren Bedingungen in Kontakt mit dem Zahn, gibt es die Ionen an die Umgebung ab und schafft so ein an Calcium und Phosphat übersättigtes Milieu [2]. Die hauptsächliche Anwendung von CPP-ACP erfolgt in Kaugummis und als Mousse, wobei auch eine Beimischung von CPP-ACP in sauren Getränken untersucht wurde [40]. In Kaugummis und als Mousse soll es insbesondere kariesprotektiv und auch remineralisierend wirken, während es in sauren Getränken deren erosives Potential reduzieren soll.

Wenn man sich die aktuelle Studienlage im Bezug auf den remineralisierenden Effekt CPP-ACP haltiger Produkte anschaut wird deutlich, dass keine einheitliche Aussage zu treffen ist. Auf der einen Seite finden sich Studien, welche einen positiven Effekt für CPP-ACP haltige Kaugummis und Pasten finden: Shen et al. (2001) konnten zeigen, dass die tägliche Anwendung (4 h) für 14 Tage von Sorbitol- oder Xylitol-Kaugummis mit CPP-ACP zu einer signifikant besseren Remineralisation von White-Spot-Läsionen von palatinal getragenen humanen Schmelzproben im Vergleich zu CPP-ACP-freien Kaugummis führte [46]. In einer weiteren *in-situ*-Studie konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von CPP-ACP-haltigen Kaugummis erneut zu einer signifikant besseren Remineralisation von kariösen Schmelzläsionen im Vergleich zur Anwendung von CPP-ACP-freien Kaugummis oder gar keinen Kaugummis führte. In einer *in-vivo*-Studie konnte gezeigt werden, dass die tägliche Anwendung einer CPP-ACP Mousse in der Lage ist, initiale demineralisierte Schmelzfissuren nach zwei und drei Wochen signifikant zu remineralisieren (Reduktion der gemessenen DIAGNOdent Messwerte) [3]. Insbesondere für die Remineralisation post-orthodontischer White-Spot-Läsionen konnten einige Studien eine Überlegenheit von CPP-ACP-haltigen Mousses gegenüber einer Remineralisation lediglich mit Speichel oder zusätzlich angewendeter fluoridhaltiger Mundspülungen beobachten [1, 5, 11, 54].

Auf der anderen Seite finden sich diverse Studien, welche keinen positiven Effekt für CPP-ACP-haltige Produkte bzw. keinen den fluoridhaltigen Präparaten überlegenen Effekt zeigen. Eine *in-vivo*-Studie von Beerens et al. (2010) [15] konnte zeigen, dass es keinen Unterschied in der Remineralisation (Veränderung der QLF (Quantifizierte lichtinduzierte Fluoreszenz) Werte) von White-Spot-Läsionen innerhalb von 12 Wochen gibt, wenn zur normal verwendeten fluoridhaltigen Zahnpaste zusätzliche täglich ein Mal entweder eine CPP-ACP-haltige Mousse oder eine Placebo-Mousse angewendet wird. Des Weiteren konnte kein Unterschied in der Remineralisation

initialer kariöser Läsionen beobachtet werden, wenn Probanden für vier Wochen entweder einmal am Tag eine CPP-ACP-haltige Mousse anwendeten und einmal am Tag die Zähne mit einer fluoridhaltigen Zahnpaste putzten oder zweimal am Tag die Zähne mit einer fluoridhaltigen Zahnpaste putzten [16]. Eine aktuelle *in-vivo*-Studie mit 103 Kindern (30 – 42 Monate) stellte fest, dass die tägliche Anwendung einer 10% CPP-ACP Mousse an Schultagen für ein Jahr, zusätzlich zum Zähneputzen mit einer fluoridierten Zahnpaste, zu keiner Verbesserung der Remineralisation von kariösen Schmelzdefekten, im Vergleich zur Remineralisation nur durch das regelmäßiges Zahnbürsten mit fluorierter Zahnpasta, führte [48].

Ein Review [41] bezüglich der Anwendung von CPP-ACP-haltigen Mousses zur Prävention und Behandlung von initialen kariösen Läsionen kommt zu dem Schluss, dass in Bezug auf die Remineralisation initialer kariöser Läsionen nach Abschluss einer kieferorthopädischen Therapie eine gewisse Tendenz bezüglich des Nutzens von CPP-ACP-haltigen Mousses besteht. Allerdings ist die Qualität der hierzu zugrundeliegenden Studien zur Zeit noch begrenzt [41].

Bezüglich der „Remineralisation“ bzw. Wiedererhärtung erosiv geschädigten Schmelzes zeigt sich ein uneinheitliches Bild. Während eine entsprechende *in-situ*-Studie [56] für die Anwendung einer CPP-ACP-haltigen Mousse keine signifikant erhöhte Zunahme der Härte von erodiertem Schmelz durch eine intra- oder extraorale Anwendung im Vergleich zur Kontrolle (intraorale Lagerung der erodierten Schmelzproben ohne Anwendung der Fluoridlösung) beobachten konnte, zeigte eine andere *in-situ*-Studie [49], dass die Anwendung einer CPP-ACP-haltigen oder einer CPP-ACP und 900 ppm Fluorid Mousse zu einer signifikanten Wiedererhärtung der zuvor erodierten Schmelzproben führte. In dieser Studie konnte zusätzlich gezeigt werden, dass die Anwendung der CPP-ACP und 900 ppm Fluorid Mousse zu einer signifikant besseren Wiedererhärtung im Vergleich zur reinen CPP-ACP-haltigen Mousse führte.

Auch bezüglich des protektiven Effektes der CPP-ACP-haltigen Mousses unter erosiv/abrasiven Bedingungen lassen sich widersprüchliche Ergebnisse finden. Eine entsprechende *in-vitro*-Studie konnte in einem zyklischen De- und Remineralisationsversuch (10 min Erosion mit Zitronensäure und 200 Bürststriche mit fluoridfreier Zahnpasta/Zyklus) mit zusätzliche Applikation (5 min) einer CPP-ACP-haltigen Mousse und einer CPP-ACP-freien Mousse je Zyklus zeigen, dass nach 10 Zyklen der resultierende Schmelzverlust in der CPP-ACP-haltigen Mousse-

Gruppe signifikant geringer war als in der Kontrollgruppe (Anwendung keiner Paste). Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied im erosiv/abrasiven Schmelzverlust zwischen den beiden Mousses (mit und ohne CPP-ACP) beobachtet werden. Aus diesem Grunde muss der beobachtete Effekt, im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle, neben der Remineralisation ggf. auch auf einen Schmiereffekt der Moussebasis zurückgeführt werden. Eine andere *in-vitro*-Studie konnte nach 20 Tagen (2 x tägliches Zähneputzen mit 15 Bürststrichen und fluoridierter Zahnpaste und 6 erosiven Attacken für 20 s mit Salzsäure/Tag) für die tägliche Anwendung (2 min) einer CPP-ACP-haltigen Mousse keine signifikante Reduktion des resultierenden erosiv/abrasiven Schmelzverlustes im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle beobachten. Im Gegensatz zum CPP-ACP-haltigen Mousse konnte die Verwendung eines Aminefluorid- bzw. Natriumfluoridgels (je 12.500 ppm F⁻) den erosiv/abrasiven Zahnhartsubstanzverlust signifikant reduzieren.

In Anbetracht der aktuellen Studienlage scheinen CPP-ACP-haltige Produkte einen gewissen Remineralisations-fördernden Effekt bei initialen kariösen Läsionen, insbesondere wenn diese noch „frisch“, also aktiv sind, zu haben. Allerdings kann nicht klar beantwortet werden, ob dieser Effekt dem der Fluoride überlegen ist. Auch im Bezug auf die Remineralisation/Wiedererhärtung erosiv erweichten Schmelzes zeigt sich für CPP-ACP-haltige Produkte kein einheitliches Bild. Aufgrund der beobachteten Ergebnisse in den verschiedenen Studien muss davon ausgegangen werden, dass die positiven Ergebnisse, neben dem CPP-ACP an sich, zum Teil auch auf andere Bestandteile der CPP-ACP-haltigen Mousses zurückzuführen sind.

Fazit

Moderne, insbesondere minimal-invasive, Zahnmedizin zielt darauf ab mögliche Erkrankungen (Karies und Erosionen) der Zahnhartsubstanzen möglichst frühzeitig zu entdecken, bevor eine invasive Therapie, im Sinne von Füllungen oder gar weitergehenden Restaurationen, notwendig wird. In diesem Zusammenhang kommt neben der Prävention auch der Reparatur von initialen Zahnhartsubstanzdefekten im Sinne einer Remineralisation eine besondere Bedeutung zu. So sollen kariöse Läsionen, nach Entfernung der verursachenden Faktoren (Biofilm und/oder Substratzufuhr (Kohlehydrate)), durch die Aufnahme von entsprechenden Mineralien aus dem Speichel, ggf. auch mit Unterstützung durch zusätzlich angewandte Agenzien (Fluoride und CPP-ACP) remineralisieren. Dieses soll zu einer Steigerung

ihrer mechanischen Stabilität, Schutz vor späterer Demineralisation und auch Verbesserung des visuellen Erscheinungsbildes führen. Für die Anwendung von Fluoriden zeigt sich in diesem Zusammenhang ein eher positives Bild, da sie in der Lage sind, Remineralisationsvorgänge zu unterstützen bzw. positiv zu beeinflussen. Auch für die Anwendung von CPP-ACP-haltigen Produkten zur Remineralisation bzw. Remineralisationssteigerung von initialen kariösen Läsionen gibt es vielversprechende Studien und Ergebnisse, allerdings ist hier die Studienlage zum Teil doch sehr widersprüchlich (Effekt dem der Fluoride überlegen, ebenbürtig oder auch deutlich unterlegen).

Bezüglich einer Remineralisation erosiver Zahnhartsubstanzdefekte zeigt sich, sicherlich zum großen Teil auf die doch deutlich unterschiedliche Morphologie im Vergleich zur Karies zurückzuführen, ein weniger positives Bild. Im Allgemeinen scheint es als wären Fluorid- und zum Teil auch CPP-ACP-haltige Produkte eher in der Lage die Entstehung erosiver Zahnhartsubstanzdefekte zu verhindern als diese zu remineralisieren. Kommt es zu einer „Remineralisation“, so manifestiert sich diese eher als eine Mineralauflagerung auf und in die erweichte Schmelzoberfläche. Dieses führt wiederum auch zu einer „Stabilisierung“ der erweichten Schmelzschicht und damit zu einer Reduktion des resultierenden abrasiven Zahnhartsubstanzverlustes. Je nach Studie zeigen Fluoride und CPP-ACP-haltige Produkte vergleichbare oder auch deutlich unterschiedliche Ergebnisse, wenn es um Wiedererhärtung und Schutz vor weiterer Abrasion des erweichten Schmelzes geht. Aus diesem Grunde kann kein positives bzw. explizit negatives Votum für eine der Substanzen (Fluoride oder CPP-ACP), bezüglich einer Remineralisation erosiver Zahnhartsubstanzverluste abgegeben werden.

Literatur

1. Akin M, Basciftci FA: Can white spot lesions be treated effectively? Angle Orthod 2012;82:770-775.
2. Altenburger MJ: Magie oder Wirklichkeit - Aktuelle Konzepte der Remineralisation. Oralprophylaxe Kinderzahnheilkd 2015;37:32-43.
3. Altenburger MJ, Gmeiner B, Hellwig E, Wrbas KT, Schirrmeyer JF: The evaluation of fluorescence changes after application of casein phosphopeptides (CPP) and amorphous calcium phosphate (ACP) on early carious lesions. Am J Dent 2010;23:188-192.

4. Ametani A, Kaminogawa S, Shimizu M, Yamauchi K: Rapid screening of antigenically reactive fragments of alpha s1-casein using HPLC and ELISA. *J Biochem* 1987;102:421-425.
5. Andersson A, Skold-Larsson K, Hallgren A, Petersson LG, Twetman S: Effect of a dental cream containing amorphous cream phosphate complexes on white spot lesion regression assessed by laser fluorescence. *Oral Health Prev Dent* 2007;5:229-233.
6. Arends J, Schuthof J, Christoffersen J: Inhibition of enamel demineralization by albumin in vitro. *Caries Res* 1986;20:337-340.
7. Attin T, Buchalla W, Gollner M, Hellwig E: Use of variable remineralization periods to improve the abrasion resistance of previously eroded enamel. *Caries Res* 2000;34:48-52.
8. Attin T, Knofel S, Buchalla W, Tutuncu R: In situ evaluation of different remineralization periods to decrease brushing abrasion of demineralized enamel. *Caries Res* 2001;35:216-222.
9. Attin T, Koidl U, Buchalla W, Schaller HG, Kielbassa AM, Hellwig E: Correlation of microhardness and wear in differently eroded bovine dental enamel. *Arch Oral Biol* 1997;42:243-250.
10. Attin T, Zirkel C, Hellwig E: Brushing abrasion of eroded dentin after application of sodium fluoride solutions. *Caries Res* 1998;32:344-350.
11. Bailey DL, Adams GG, Tsao CE et al.: Regression of post-orthodontic lesions by a remineralizing cream. *J Dent Res* 2009;88:1148-1153.
12. Bartlett DW: The role of erosion in tooth wear: aetiology, prevention and management. *Int Dent J* 2005;55:277-284.
13. Bartlett DW, Evans DF, Smith BG: The relationship between gastro-oesophageal reflux disease and dental erosion. *J Oral Rehabil* 1996;23:289-297.
14. Bartlett DW, Lussi A, West NX, Bouchard P, Sanz M, Bourgeois D: Prevalence of tooth wear on buccal and lingual surfaces and possible risk factors in young European adults. *J Dent* 2013;41:1007-1013.
15. Beerens MW, van der Veen MH, van Beek H, ten Cate JM: Effects of casein phosphopeptide amorphous calcium fluoride phosphate paste on white spot lesions and dental plaque after orthodontic treatment: a 3-month follow-up. *Eur J Oral Sci* 2010;118:610-617.

16. Brochner A, Christensen C, Kristensen B, Tranaeus S, Karlsson L, Sonnesen L, Twetman S: Treatment of post-orthodontic white spot lesions with casein phosphopeptide-stabilised amorphous calcium phosphate. *Clin Oral Investig* 2011;15:369-373.
17. Brown WE, Gregory TM, Chow LC: Effects of fluoride on enamel solubility and cariostasis. *Caries Res* 1977;11 Suppl 1:118-141.
18. Buzalaf MA, Magalhaes AC, Wiegand A: Alternatives to fluoride in the prevention and treatment of dental erosion. *Monogr Oral Sci* 2014;25:244-252.
19. Cross KJ, Huq NL, Palamara JE, Perich JW, Reynolds EC: Physicochemical characterization of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplexes. *J Biol Chem* 2005;280:15362-15369.
20. Cury JA, do Amaral RC, Tenuta LM, Del Bel Cury AA, Tabchoury CP: Low-fluoride toothpaste and deciduous enamel demineralization under biofilm accumulation and sucrose exposure. *Eur J Oral Sci* 2010;118:370-375.
21. Drucker DB: The role of sugar in the aetiology of dental caries. 4. The microbiological evidence. *J Dent* 1983;11:205-207.
22. Eisenburger M, Addy M, Hughes JA, Shellis RP: Effect of time on the remineralisation of enamel by synthetic saliva after citric acid erosion. *Caries Res* 2001;35:211-215.
23. Ekstrand J, Oliveby A: Fluoride in the oral environment. *Acta Odontol Scand* 1999;57:330-333.
24. Featherstone JD, Glena R, Shariati M, Shields CP: Dependence of in vitro demineralization of apatite and remineralization of dental enamel on fluoride concentration. *J Dent Res* 1990;69 Spec No:620-5; discussion 634-6.
25. Fejerskov O, Larsen MJ. Demineralization and remineralization: the key to understanding clinical manifestations of dental caries. In: Fejerskov, O., Nyvad, B. & Kidd, E. (Hrsg) *Dental Caries: The Disease and Its Clinical Management*. Oxford: Wiley Blackwell; 2015. p. 155-170.
26. Fujikawa H, Matsuyama K, Uchiyama A, Nakashima S, Ujiie T: Influence of salivary macromolecules and fluoride on enamel lesion remineralization in vitro. *Caries Res* 2008;42:37-45.
27. Ganss C, Schlueter N, Friedrich D, Klimek J: Efficacy of waiting periods and topical fluoride treatment on toothbrush abrasion of eroded enamel in situ. *Caries Res* 2007;41:146-151.

28. Hay DI, Smith DJ, Schluckebier SK, Moreno EC: Relationship between concentration of human salivary statherin and inhibition of calcium phosphate precipitation in stimulated human parotid saliva. *J Dent Res* 1984;63:857-863.
29. Hellwig E, Lussi A: Oral hygiene products, medications and drugs - hidden aetiological factors for dental erosion. *Monogr Oral Sci* 2014;25:155-162.
30. Huysmans MC, Chew HP, Ellwood RP: Clinical studies of dental erosion and erosive wear. *Caries Res* 2011;45 Suppl 1:60-68.
31. Jaeggi T, Lussi A: Toothbrush abrasion of erosively altered enamel after intraoral exposure to saliva: an in situ study. *Caries Res* 1999;33:455-461.
32. Kelly MP, Smith BG: The effect of remineralizing solutions on tooth wear in vitro. *J Dent* 1988;16:147-149.
33. Larsen MJ, Fejerskov O: Chemical and structural challenges in remineralization of dental enamel lesions. *Scand J Dent Res* 1989;97:285-296.
34. Lussi A, Carvalho TS: Erosive tooth wear: a multifactorial condition of growing concern and increasing knowledge. *Monogr Oral Sci* 2014;25:1-15.
35. Lussi A, Jaeggi T, Gerber C, Megert B: Effect of amine/sodium fluoride rinsing on toothbrush abrasion of softened enamel in situ. *Caries Res* 2004;38:567-571.
36. Lussi A, Jaeggi T, Zero D: The role of diet in the aetiology of dental erosion. *Caries Res* 2004;38 Suppl 1:34-44.
37. Magalhaes AC, Wiegand A, Rios D, Buzalaf MA, Lussi A: Fluoride in dental erosion. *Monogr Oral Sci* 2011;22:158-170.
38. Maggio B, Guibert RG, Mason SC, Karwal R, Rees GD, Kelly S, Zero DT: Evaluation of mouthrinse and dentifrice regimens in an in situ erosion remineralisation model. *J Dent* 2010;38 Suppl 3:S37-44.
39. Orams HJ, Phakey PP, Rachinger WA, Zybert JJ: Ultrastructural changes in the translucent and dark zones of early enamel caries. *J Oral Pathol* 1980;9:54-61.
40. Ramalingam L, Messer LB, Reynolds EC: Adding casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate to sports drinks to eliminate in vitro erosion. *Pediatr Dent* 2005;27:61-67.
41. Raphael S, Blinkhorn A: Is there a place for Tooth Mousse in the prevention and treatment of early dental caries? A systematic review. *BMC Oral Health* 2015;15:113.
42. Schroeder HE: Karies und Erosion. *Pathobio Oral Struktur* 1997;3:95ff.

43. Shellis RP: Relationship between human enamel structure and the formation of caries-like lesions in vitro. *Arch Oral Biol* 1984;29:975-981.
44. Shellis RP, Featherstone JD, Lussi A: Understanding the chemistry of dental erosion. *Monogr Oral Sci* 2014;25:163-179.
45. Shellis RP, Heywood BR, Wahab FK: Formation of brushite, monetite and whitlockite during equilibration of human enamel with acid solutions at 37 degrees C. *Caries Res* 1997;31:71-77.
46. Shen P, Cai F, Nowicki A, Vincent J, Reynolds EC: Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *J Dent Res* 2001;80:2066-2070.
47. Siddiqui S, Anderson P, Al-Jawad M: Recovery of crystallographic texture in remineralized dental enamel. *PLoS One* 2014;9:e108879.
48. Sitthisettapong T, Doi T, Nishida Y, Kambara M, Phantumvanit P: Effect of CPP-ACP Paste on Enamel Carious Lesion of Primary Upper Anterior Teeth Assessed by Quantitative Light-Induced Fluorescence: A One-Year Clinical Trial. *Caries Res* 2015;49:434-441.
49. Srinivasan N, Kavitha M, Loganathan SC: Comparison of the remineralization potential of CPP-ACP and CPP-ACP with 900 ppm fluoride on eroded human enamel: An in situ study. *Arch Oral Biol* 2010;55:541-544.
50. ten Cate JM: Review on fluoride, with special emphasis on calcium fluoride mechanisms in caries prevention. *Eur J Oral Sci* 1997;105:461-465.
51. Teranaka T, Koulourides T, Butler WT: Protein content and amino-acid content of consolidated carious lesions in human enamel and of experimental lesions in bovine enamel exposed to the human mouth. *Arch Oral Biol* 1986;31:405-410.
52. Tyas MJ, Anusavice KJ, Frencken JE, Mount GJ: Minimal intervention dentistry-a review. FDI Commission Project 1-97. *Int Dent J* 2000;50:1-12.
53. Vieira A, Lugtenborg M, Ruben JL, Huysmans MC: Brushing abrasion of eroded bovine enamel pretreated with topical fluorides. *Caries Res* 2006;40:224-230.
54. Wang JX, Yan Y, Wang XJ: Clinical evaluation of remineralization potential of casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate nanocomplexes for enamel decalcification in orthodontics. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:4018-4021.
55. Wegehaupt FJ, Attin T: The role of fluoride and casein phosphopeptide/amorphous calcium phosphate in the prevention of

- erosive/abrasive wear in an in vitro model using hydrochloric acid. *Caries Res* 2010;44:358-363.
56. Wegehaupt FJ, Tauböck TT, Stillhard A, Schmidlin PR, Attin T: Influence of extra- and intra-oral application of CPP-ACP and fluoride on re-hardening of eroded enamel. *Acta Odontol Scand* 2012;70:177-183.
 57. Wiegand A, Attin T: Occupational dental erosion from exposure to acids: a review. *Occup Med (Lond)* 2007;57:169-176.
 58. Wiegand A, Hiestand B, Sener B, Magalhaes AC, Roos M, Attin T: Effect of TiF₄, ZrF₄, HfF₄ and AmF on erosion and erosion/abrasion of enamel and dentin in situ. *Arch Oral Biol* 2010;55:223-228.
 59. Zipkin I, McClure FJ: Salivary citrate and dental erosion; procedure for determining citric acid in saliva; dental erosion and citric acid in saliva. *J Dent Res* 1949;28:613-626.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Florian Just Wegehaupt

Klinik für Präventivzahnmedizin, Parodontologie und Kariologie

Zentrum für Zahnmedizin

Universität Zürich

Plattenstrasse 11

8032 Zürich

Schweiz

florian.wegehaupt@zzm.uzh.ch